

UROLOGISTEN KASVAINTEN EROTTELU “ELEKTRONISELLA NENÄLLÄ”

Minna Järvensivu ja Kristiina Sippola
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Kirurgian apulaisprofessori Oksalan ryhmä
Marraskuu 2015

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Kirurgian apulaisprofessori Oksalan ryhmä

MINNA JÄRVENSIVU JA KRISTIINA SIPPOLA: UROLOGISTEN KASVAINTEN
EROTTELU ”ELEKTRONISELLA NENÄLLÄ”

Kirjallinen työ, 26 sivua
Ohjaaja: Kirurgian apulaisprofessori Niku Oksala

Marraskuu 2015

Avainsanat: Eturauhassyöpä, virtsarakkosyöpä, munuaissyöpä, diagnostiikka, VOC, elektroninen
nenä

TIIVISTELMÄ

TAUSTA: Eturauhas-, virtsarakko- ja munuaissyöpä ovat yleisiä tauteja, joihin liittyy merkittävä kuolleisuus. Eturauhassyöpä on Suomessa miesten yleisin syöpä ja sen etsimiseen käytetty PSA-seulonta ei ole riittävän tarkka syöpämarkkeri. Näin ollen kohonnut PSA-arvo voi aiheuttaa turhia toimenpiteitä. Toisaalta munuaissyöväälle ja virtsarakkosyöväälle ei ole käytössä sopivia markkereita, minkä vuoksi diagnoosiin päästään usein varsin myöhäisessä vaiheessa ja sattumalöydöksellä.

AINEISTO JA MENETELMÄT: Potilasaineistomme koostui 124 potilaasta, joista 70 oli kudossiopsiolla todennettu eturauhassyöpä, 14 virtsarakkosyöpä, 21 munuaiskarsinoma. Kontrolliaineistona toimi 19 eturauhasen hyvälaatuisesta liikakasvusta kärsivää potilasta. Potilailta kerättiin virtsanäytteet, jotka tutkittiin ChemPro100-sensorilla. Eturauhas-, virtsarakko- ja munuaissyöpien hajuprofiilia vertailtiin kutakin erikseen kontrolliryhmään. Tilastollisena menetelmänä käytettiin lineaarista diskriminanttianalyysia.

TULOKSET: Erottelussa saavutettiin eturauhasen osalta 96 % herkkyys ja 11 % tarkkuus, virtsarakkosyövän osalta 14 % herkkyys ja 90 % tarkkuus, ja munuaissyövän osalta 71 % herkkyys ja 58 % tarkkuus.

YHTEENVETO: Tässä tutkimuksessa saatiin kohtuullisesti eroteltua munuaissyöpää sairastavat potilaat hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavista analysoimalla potilaiden virtsaa elektronisella nenällä. Tällaista ei ole aiemmin raportoitu tieteellisissä julkaisuissa. Tutkimuksemme heikkouksia ovat pieni aineisto ja naispotilaiden puuttuminen, minkä vuoksi tuloksiin tulee suhtautua varauksella. Eturauhassyöpää ja virtsarakkosyöpää ei saatu eroteltua elektronisella nenällä eturauhasen hyvälaatuisesta liikakasvusta.

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO.....	4
1.1 Urologiset syövät	4
1.1.1 Eturauhassyöpä	4
1.1.2 Rakkosyöpä.....	5
1.1.3 Munuaissyöpä.....	7
1.2 Hajuaistiin perustuvan syövän havaitseminen	8
1.2.1 Koirat syövän tunnistamisessa	8
1.2.2 Elektroninen nenä	9
1.2.3 Elektroninen nenä syövässä	10
1.3 Ongelmat nykydiagnostiikassa	12
1.3.1 PSA-seulonta.....	12
1.3.2 Rakon ja munuaisten sattumalöydökset	13
1.3.3 Koirien käyttö diagnostiikkaan	14
2 MENETELMÄT	15
2.1 Aineisto	15
2.2 ChemPro100	15
2.3 Näytteiden mittaaminen	16
2.4 Data-analyysi	16
3 TUTKIMUSHYPOTEESIT	17
4 TULOKSET	17
4.1 Hypoteesi 1.....	17
4.2 Hypoteesi 2	17
4.3 Hypoteesi 3	17
5 POHDINTA.....	18
5.1 Tutkimuksen rajoitukset	19
5.2 Tulevaisuuden näkymät.....	20
6 YHTEENVETO	20
7 Lähdeluettelo.....	22

1 JOHDANTO

1.1 Urologiset syövät

1.1.1 Eturauhassyöpä

Maailmanlaajuisesti eturauhassyöpä on miesten toiseksi yleisin syöpä keuhkosyövän jälkeen. Vuonna 2012 arvioitu eturauhassyövän ilmaantuminen oli 1,1 miljoonaa uutta tapausta ja eturauhassyöpäkuolemia arvioitiin 307 000. Ilmaantuvuus kuitenkin vaihtelee runsaasti eri maiden välillä johtuen prostataspesifisen antigeenin (PSA) seulontakäytöstä etenkin länsimaissa, Australiassa ja Uudessa-Seelannissa. Eturauhassyöpä on viidenneksi tärkein miesten kuolinsyy maailmassa. (<http://globocan.iarc.fr>)

Eturauhassyöpä on ilmaantuvuudeltaan sekä vallitsevuudeltaan myös Suomessa miesten yleisin syöpä. Kaikista miehille ilmaantuvista syöivistä eturauhassyöpä kattaa 29.9 %. Vuonna 2012 uusia eturauhassyöpätapauksia raportoitiin 4 604, ja 2013 vuoden alussa vallitsevuus oli 43 267. Eturauhassyöpäkuolemia oli vuonna 2012 Suomessa 855 raportoitua tapausta, jolloin sen osuus kaikista miesten syöpäkuolemista on 13.7 %. (Suomen syöpärekisteri). Eturauhassyövän ilmaantuvuus lähti rajuun nousuun 1990-luvulla seerumin PSA-pitoisuuden mittaamisen yleistymisen myötä, ja alkoi tasaantumaan 2000-luvun puolessa välissä, kun valtaosa miehistä oli PSA-testattu ja piilevät syövät löydetty. (Joensuu et al. 2013)

Alkuvaiheessa eturauhassyöpä on tavallisesti oireeton. Ensimmäinen oire on tyypillisesti virtsaamisvaiva ja oirekuva voi muistuttaa läheisesti eturauhasen hyvälaatuisia liikakasvua tai muita virtsaamishäiriöitä aiheuttavia tiloja, kuten virtsateiden tulehduksia ja toimintahäiriöitä. (Joensuu et al. 2013)

Eturauhasen hyvälaatuisen liikakasvun tavallisimmat alempien virtsateiden oireet (LUTS = Lower urinary tract symptoms) ovat yövirtsaisuus, epätäydellinen rakon tyhjeneminen, virtsaamisen aloittamisen vaikeus ja virtsasuihkun heikkeneminen. Yllä kuvattua oireilua esiintyy väestössä 59.9 % 60–69-vuotiaista miehistä ja 75.1 % yli 70-vuotiaista miehistä yhdysvaltalaisessa väestössä. (Platz et al. 2002). LUTS-oireet ovat hyvin tavallisia, eivätkä lisää eturauhassyövän riskiä. Täten

tutkittaessa eturauhassyövän seulomismenetelmiä ei LUTS-oireilevia miehiä tulisi poissulkea tutkimusväestöstä. LUTS-oireiluun ei kuulu verivirtsaisuus eikä siemennesteen verisyys. (Godley & Carpenter 2007)

Ensilinjan kliininen tutkimus on eturauhasen tunnustelu peräaukon kautta sormella, missä arvioidaan eturauhasen lohkojen kokoa, symmetrisyyttä ja kyhmyisyyttä. Laboratoriotutkimuksista pieni verenk kuva, veren alkalinen fosfataasi, virtsan kemiallinen seulonta ja seerumin PSA ovat aiheellisia ottaa eturauhassyöpää epäiltäessä. PSA on eturauhasesta erittyvä proteiineja pilkkova entsyymi ja normaalisti sitä erittyy pieniä määriä. Suurentunut erityys voi liittyä eturauhasen tulehdustilaan, liikakasvuun tai eturauhassyöpään.(Joensuu et al. 2013). Kohonnut PSA-pitoisuus tai selvä kyhmy eturauhasessa ovat syitä jatkoselvittelyille ja mahdolliselle koepalojen otolle urologin arvion perusteella. Varsinaiseen diagnoosiin päästään koepalojen avulla.

Eturauhassyövän hoitovaihtoehtoja ovat seuranta, leikkaus, sädehoito ja hormonaalinen hoito. Seurannan aktiivisuus riippuu muun muassa potilaan iästä, syövän leviämisestä ja erilaistusasteesta. Leikkaus voidaan suorittaa avo-, robottiaivusteisena tai tähytysleikkauksena. Sädehoito voi olla ulkoista tai kudoksensisäistä riippuen eturauhasen koosta, erilaistumisesta ja PSA-pitoisuudesta. Hormonaalinen hoito käsittää kastration, estrogeeniagonistit, gonadotropiinia vapauttavan hormonin agonistit ja antagonistit, sekä androgeeni antagonistit. Eturauhassyövän hoidosta päättävät urologi ja mahdollisesti onkologi potilaan kanssa yhteisymmärryksessä.(Joensuu et al. 2013)

1.1.2 Rakkosyöpä

Maailmanlaajuisesti virtsarakkosyöpä on yhdeksänneksi yleisin syöpä: vuonna 2012 uusia tapauksia oli arviolta 429 800. Virtsarakkosyövästä johtuneita kuolemia oli samana vuonna noin 165 100. Esiintyvyys on korkeampi miehillä kuin naisilla.(American Cancer Society 2008) Suomessa uusia tapauksia oli noin 900 vuonna 2009 ja näistä noin 700 todettiin miehillä. Sairastuminen on tavallisinta 60–

80 vuoden iässä, kun taas alle 35-vuotiailla virtsarakkosyöpää esiintyy erittäin harvoin. (www.syoparekisteri.fi)

Riskitekijöistä merkittävin on tupakointi, joka jopa nelinkertaistaa sairastumisriskin tupakoimattomiin verrattuna. Muita riskitekijöitä ovat teollisuuden ja juomaveteen liittyville kemikaaleille altistuminen sekä *Schistosoma haematobium* -loistartunta, jolla on merkitystä lähinnä kehittyvissä maissa. Maidonkulutuksen yhteydestä pienentyneeseen virtsarakkosyöpäriskiä on saatu näyttöä ja yhteyden on arveltu johtuvan maidon sisältämästä kalsiumista. (World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2007) Ensioire virtsarakkosyövästä on useimmiten (85 % tapauksista) makroskooppinen tai mikroskooppinen verivirtsaisuus, joka johtaa toistuvana jatkoselvittelyihin urologille tai nefrologille. Muita oireita voivat olla lisääntynyt virtsaamistarve, kipu virtsatessa sekä virtsaamispakko. (Joensuu et al. 2013)

Diagnoosin kulmakivenä on kystoskopia eli virtsarakon tähystys, joka on kiistämättä epämiellyttävä tutkimus potilaalle. Tähystystä ennen voidaan tehdä virtsateiden- ja rakon ultraäänitutkimus sekä tutkia virtsan sytologiaa. Tarkkaan diagnoosiin pääsyssä kystoskopiaa ja siinä saatuja kudoksetutkimuksia ei kuitenkaan voi korvata muilla tutkimuksilla. Viime vuosina on tutkittu useita mahdollisia kasvainmerkkiaineita virtsarakkosyöväälle, mutta mikään näistä ei ole vielä osoittautunut kliiniseen käyttöön soveltuvaksi. (European Association of Urology 2015)

Hoidon pääperiaatteet riippuvat paljon tautiluokituksesta: rajautuneemmissa taudeissa tehdään virtsarakon resektio ja rakon solusalpaajahuhtelu, levinneemmissä rakonpoistoleikkaus solusalpaaja- tai sädehoitoineen. Virtsarakkosyövän uusiutuminen on hyvin yleistä, minkä takia säännölliset seurannat ovat aiheellisia. Kuolleisuus riippuu taudinkuvasta ja levinneisyydestä, mutta suurin osa syövästä ovat rakon sisäpintaan rajoittuvia ja täten hyväennusteisia. Viiden vuoden elossaoloennuste on näissä tapauksissa noin 70 %. (Joensuu et al. 2013)

1.1.3 Munuaissyöpä

Munuaissyöpä on maailman kahdenneksitoista yleisin syöpä ja sen ilmaantuvuus vuonna 2012 oli 337 860 tapausta. Kuolleisuus munuaissyöpään oli samana vuonna noin 143 400. Ilmaantuvuus on noin kaksinkertainen miehillä.(American Cancer Society 2008) Suomessa uusia tapauksia todettiin vuonna 2009 miehillä 500 ja naisilla 400.(www.syoparekisteri.fi)

Tupakointi kaksinkertaistaa riskin sairastua munuaissyöpään. Vakuuttavaa näyttöä on myös ylipainon yhteydestä kohonneeseen munuaissyöpäriskiin (World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2007). Muita tunnettuja riskitekijöitä ovat verenpainetauti ja krooninen munuaisten vajaatoiminta. Noin 2-3 % munuaissyöivistä on perinnöllisiä, näistä yleisin on von Hippel–Lindaun (VHL) oireyhtymä. (Joensuu et al. 2013)

Klassinen oirekolmikko munuaissyövässä on kylkikipu, verivirtsaisuus ja tunnusteltavissa oleva massa. Kuitenkin vain 6-10 %:lla potilaista on nämä oireet ja ne korreloivatkin aggressiivisuuden ja pitkälle edenneen taudinkuvan kanssa. Useilla potilailla on yleisoireita kuten laihtumista, väsymystä ja kuumeilua. (European Association of Urology 2014). Joidenkin aineistojen mukaan jopa 61 %:lla potilaista ei ole mitään edellä mainituista oirekolmikun oireista ja suuri osa munuaissyöivistä löydetäänkin sattumalta kuvantamistutkimuksen sivulöydöksenä (Jayson & Sanders 1998). Muita munuaissyövän oireita voivat olla kasvaimen erittämiin hormoneihin (paraneoplastinen endokriininen oireyhtymä) liittyvät löydökset, kuten hyperkalsemia, erytrocytoosi, kohonnut verenpaine ja gynekomastia. (Eble et al. 2004)

Kaikukuvaus on yleensä ensimmäinen tutkimus ja sen yhteydessä voidaan ottaa neulanäyte. Tietokonetomografiaan voidaan päätyä, mikäli diagnoosi on jäänyt epäselväksi. Hoitona on tavallisesti munuaisten poistoleikkaus, joka on ainoa kuratiivinen hoito. Joissain tapauksissa voidaan harkita osittaispoistoa. (Taari et al. 2013) Kliiniseen käyttöön soveltuvaa kasvainmerkkiainetta munuaissyöväälle ei ole. Munuaissyövän viiden vuoden elossaoloennuste munuaissyövästä on Suomessa noin 61 %. (www.syoparekisteri.fi) Oireettomilta löydettyillä munuaissyövän

luokitus on tasoa gradus I noin kolme kertaa useammin kuin oireilevilta löydetyt ja niiden viisivuotisennustekin on täten merkittävästi parempi. (Tsui et al. 2000) Tilausta munuaissyövän varhaisemmin havaitsevalle menetelmälle on näin ollen olemassa.

1.2 Hajuaistiin perustuvan syövän havaitseminen

1.2.1 Koirat syövän tunnistamisessa

Ensimmäisen kerran koirien kyky haistaa syöpäkasvaimia kuvattiin 1989, kun dermatologit Williams ja Pembroke kuvasivat potilastapauksensa kirjeessään The Lancetille numerossa, joka sattumoisin julkaistiin aprillipäivänä: Naispotilas oli hakeutunut heidän vastaanotolleen poistattaakseen jalastaan luomen, josta hänen koiransa oli poikkeuksellisen kiinnostunut. Koira oli jatkuvasti haistellut luomea jopa vaatteiden läpi ja kerran yrittänyt puraistakin sitä. Luomi paljastui poistamisen jälkeen melanoomaksi. (Williams & Pembroke 1989)

Vuonna 2001 samassa lehdessä kuvattiin vastaavanlainen tapauselostus. Miespotilas hakeutui lääkärin vastaanotolleen, koska hänen koiransa oli hiljattain alkanut osoittaa suurta kiinnostusta hänellä vuosien ajan ollutta ihottumaläiskäänsä kohtaan nuuskimalla sitä housujenkin läpi. Leesion poistettiin ja histologisessa määrittämisessä löytyi tyvisolusyöpä. Poiston jälkeen koira ei enää osoittanut kiinnostusta ihoaluetta kohtaan. (Church & Williams 2001)

Edellä kuvattujen ja muiden vastaavien tapauksertomusten tueksi saatiin ensi kerran kokeellista näyttöä vuonna 2004. Tutkimuksessa kuusi koira koulutettiin seitsemässä kuukaudessa tunnistamaan virtsarakkosyöpä haistelemalla virtsanäytteitä. Mukana oli tutkittavia näytteitä 36 syöpäpotilaalta sekä 108 verrokilta. Tulosten mukaan koirat onnistuivat tunnistamaan syöpäpotilaiden näytteet keskimäärin 41 % todennäköisyydellä, kun todennäköisyys onnistua sattumalta olisi arviolta 14 %. Tutkijat arvelivat tämän viittaavan siihen, että virtsarakkosyöpää sairastavien virtsassa olisi haihtuvia orgaanisia yhdisteitä (volatile organic compounds, VOC), jotka antavat sille tunnusomaisen hajun. (Willis et al. 2004)

Samana vuonna julkaistiin toinenkin tutkimus, jossa kahta aiemmin pommi- ja poliisikoirina toiminutta koira koulutettiin tunnistamaan melanoomaa. Ensimmäinen koira osui oikeaan kuudessa potilaassa seitsemästä ja toinen kolmessa neljästä. (Pickel et al. 2004) Erittäin vahvaan tarkkuuteen ja herkkyyteen päästiin vuonna 2011 tutkimuksessa, jossa koira koulutettiin 24 kuukauden ajan tunnistamaan eturauhassyöpää potilaiden virtsanäytteistä. 33 potilaasta koira pystyi tunnistamaan 30 päästen näin 91 % herkkyyteen ja tarkkuuteen. Koirien potentiaalini lisäksi tutkimus osoitti, että myös eturauhassyöpään liittyy sille tyypillinen haju, joka tutkijat otaksuivat johtuvan VOC:ista (Cornu et al. 2011). Kuitenkin koirien hyvää erotuskykyä ei kyetty toistamaan samankaltaisessa tutkimuksessa muutama vuosi myöhemmin (Elliker et al. 2014).

Keuhkosyövän osalta koirien syövänaistintaa tutkittiin 2012 tutkimuksessa, jossa keuhkosyöpöpotilaiden verrokkeina oli sekä täysin terveitä vapaaehtoisia että keuhkohtaumapotilaita. Koirat saavuttivat 71 %:n herkkyyden ja 93 %:n tarkkuuden. (Ehmann et al. 2012)

1.2.2 Elektroninen nenä

Hajuaistin merkitys ihmiselle on informoida evolutiivisesti lajillemme tärkeitä volatiileista eli haihtuvista molekyyleistä. Ihmisen aistimia volatiileja molekyylejä kutsutaan hajuiksi. Elektroninen nenä (eNose) pyrkii toimimaan ikään kuin biologinen hajuaisti, eli tunnistamaan ilmassa olevia kemiallisia aineita. Toisin kuin biologinen nenä, se pystyy tunnistamaan myös hajuttomia kaasuja, mutta elektroninen ”hajuaisti” ei tyypillisesti aisti varsinaisia hajuja, jotka voivat muodostua eri molekyylikominaatioista ja ovat ihmisen tulkinnasta riippuvaisia, vaan luokittelee ja tunnistaa tietokoneen ja ohjelmiston avulla erilaisia haihtuvia (volatiileja) molekyylejä ilmasta (Boeker 2014)

Vuonna 1961 Moncrieff aloitti ensimmäisenä kehittelemään laitetta, joka havaitsisi hajuja, mutta ensimmäisistä elektronisista nenistä raportoitiin vuonna 1964, kun Wilkens ja Hatman hyödynsivät hajujen hapetus-pelkistysreaktioita elektrodilla. Kuitenkin vasta vuonna 1982 Persaud ja Dodd Warwickin yliopistossa julkaisivat

tutkimuksiaan kaasua tunnistavista sensorijärjestelmistä hajujen erottelemiseksi. Muutama vuosi myöhemmin otettiin käyttöön termi ”elektroninen nenä”. Kaasujen erottelukykyä lisättiin myöhemmin muuttelamalla sensorissa käytettäviä materiaaleja ja yhdistelemällä erilaisia sensoreita. (Gardner & Bartlett 1994)

Näiden klassisten kaasuja aistivien sensorien ongelmana on ollut kuitenkin heikko erotuskyky, sekä signaaleihin helposti vaikuttavat kosteus-, lämpötila-, paine ja mittausaikatekijät. Kaasu, joka halutaan ilmasta havaita, esiintyy yhdessä monien muiden kaasujen kanssa samassa tilassa. Tämä tuo lisää haasteita, sillä sensorit voivat olla herkkiä myös näille ”taustakaasuille”. Kaasusensorijärjestelmissä näytteen profiili selvitetään käyttämällä hyödyksi useiden sensoreiden lähettämää tietoa. Klassisten elektronisten nenien tarkkuus on tavallisesti hävinnyt biologisen nenän tarkkuudelle, sillä korkean tarkkuuden saavuttamiseksi kaasun olisi peruuntumattomasti sitouduttava sensoriin. Ihmisen hajureseptorit uusiutuvat muutaman viikon välein, sensoreiden kesto on oltava pidempi. Viime vuosien aikana ovat tulleet lisäksi optiset sensorit, kaasukromatografit, massaspektrometrit sekä ioniliikkuvuuspektrometria (IMS) (Boeker 2014) (Röck et al. 2008)

Elektronisia neniä on sovellettu useilla alueilla, kuten ruokateollisuudessa, ympäristöntarkkailussa, sekä tautien diagnostiikassa. Ruokateollisuudessa tavoitteena on raaka-aineiden laadun ja luonteen tarkastelu sekä tuotantoprosessien valvonta. Pilaantuminen voi aiheuttaa hajuhaittojen lisäksi ihmisille haitallisia yhdisteitä, ja pilaantuvien tuotteiden havaitseminen on tärkeä viimeisen myyntipäivän arvioimisessa. (Casalnuovo et al. 2006) (Röck et al. 2008)

Tieto ilmansaasteiden vaikutuksista ihmiseen ja ympäristöön on muutaman vuosikymmenen aikana lisääntynyt, mikä on nostanut ympäristöntarkkailun tärkeyttä. Ympäristöntarkkailua varten on kehitetty elektronisia neniä, jotka havaitsevat ilmakehästä ihmiselle myrkyllisiä yhdisteitä. (Röck et al. 2008)

1.2.3 Elektroninen nenä syövissä

Viime vuosien aikana elektroniselle nenälle on löytynyt potentiaalia erilaisten syöpien haistamiseen. Keuhkosyöpää sairastavien uloshengitys on saatu eroteltua

sensorijärjestelmillä terveiden ihmisten uloshengityksestä. Di Natale tutkimusryhmineen saavuttivat 100.0 % herkkyyden ja 94.0 % tarkkuuden keuhkosityövän diagnoosissa kehittämällään elektronisella nenällä, mikä kertoo tekniikan potentiaalista syöpädiagnostiikassa. (Di Natale et al. 2003) Lisäksi elektronisen nenän on näytetty pystyvän erottamaan keuhkosityöpöpotilaiden tyypillinen haihtuvien orgaanisten yhdisteiden (VOC) profiili keuhkohtaumatautia sairastavien potilaiden profiilista. (Dragonieri et al. 2009).

Paksusuolensyövän diagnostiikkaa tutkinut Westenbrink työryhmineen on kehittänyt elektronisen nenän, jonka on 13 sensorin järjestelmässä yhdistyvät erilaiset volatiileja yhdisteitä erottelevat teknologiat. Jokaisella sensorilla on kohdekaasunsa, jonka lisäksi sensorit tunnistavat myös muita kaasuja. Eri sensorien tiedot yhdistämällä saadaan tunnistettua tarpeeksi paljon syövän diagnostiikkaan liittyviä oleellisia kaasuja. Westenbrink saavutti tutkimuksessaan 78 % herkkyyden ja 79 % tarkkuuden. (Westenbrink et al. 2014)

Myös aivojen syöpien tunnistamista ja erottelua on tutkittu. Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa käytettiin elektronista nenää, joka koostui 16 hiili-polymeerikomposiitilla päällystetystä sensorista. Näytteinä käytettiin glioblastooma- ja melanoomasoluja sentrifugoituna ja viljeltynä. Ryhmä pystyi laitteella erottelemaan erilaiset kasvainsolut toisistaan. (Kateb et al. 2009)

Italialainen tutkimusryhmä on päällystetyllä kaasusensorijärjestelmällä tutkinut urologisten syöpien havaitsemista ja erottamista toisistaan. 131 henkilöä osallistui tutkimukseen, näistä 25 sairasti virtsarakkosyöpää, 12 sairasti eturauhassyöpää, 31 sairasti monimuotoisia urologisia tautitiloja, 29:llä oli hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua ja 18 tervettä henkilöä muodostivat referenssiryhmän. Saatua dataa prosessoitiin pääkomponenttianalyysillä ja erotteluanalyysillä. Elektroninen nenä pystyi erottelemaan sairaat ja terveet omiin ryhmiinsä. Ryhmän tulos vahvisti, että virtsasta vapautuvat volatiilit yhdisteet antavat tietoa potilaalla olevasta urologisesta sairaudesta, ja virtsatiesairauksien aikainen diagnosointi on mahdollista. (Bernabei et al. 2008). Toisessa italialaisessa, D'Amicon pilottitutkimuksessa, käytettiin Bernabein työssään käyttettyä elektronista nenää 21 henkilön kahden perättäisen virtsanäytteen tutkimiseen. Eturauhasen syöpää sairastavilta saatiin terveistä erottuva tulos. (D'Amico et al. 2012)

Tutkimuksemme aikaisemmassa vaiheessa tutkittiin elektronisen nenän kykyä erottaa eturauhassyöpä hyvänlaatuisesta eturauhasen liikakasvusta. Ioniliikkuvuusspektrometrillä tutkittiin yhteensä 50 biopsialla vahvistettua eturauhasen karsinoomaa sairastavaa potilasta ja 15 eturauhasen hyvänlaatuista liikakasvua sairastavaa potilasta. Ensimmäisen virtsanäytteen antamisen jälkeen eturauhasen liikakasvua sairastavat potilaat kävivät suunnitellusti transuretraalisessa eturauhasen höyläyksessä hyvänlaatuisuuden takaamiseksi. Tämän jälkeen 9 heistä antoi vielä postoperatiivisen virtsanäytteen. Elektroninen nenä pystyi erottelemaan eturauhasen karsinoomaa sairastavat hyvänlaatuisesta eturauhasen liikakasvusta parhaimmillaan 82 % tarkkuudella ja 88 % herkkyydellä. Ylisovittamisen minimoimiseksi suoritettiin vielä ristiininvalidointia, jolloin saavutettiin herkkyys 78 % ja tarkkuus 67 %. (Roine et al. 2014)

1.3 Ongelmat nykydiagnostiikassa

1.3.1 PSA-seulonta

PSA on yleisin verestä mitattava tuumorimarkkeri. PSA muodostuu eturauhasessa, mistä sitä erittyy vereen. Lisäksi sitä löytyy spermasta, missä se liuottaa siemennesteen hyytymiä. PSA:n pitoisuus seerumissa kohoaa iän myötä, mikä liittyy myös iän myötä tapahtuvaan eturauhasen kasvuun. PSA ei siis ole syöpäspesifinen merkkiaine, vaan kohonneet arvot voivat liittyä myös hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvuun, virtsaumpeen, virtsateiden infektiin, katetrin käyttöön, eturauhasen toimenpiteisiin, eturauhastulehdukseen ja jopa peräaukon kautta tehtävään tunnusteluun. Kohonneiden arvojen kontrollointi on näin ollen tärkeää. Jopa 80 % hyvänlaatuisissa eturauhasen liikakasvuissa esiintyy kohonneita PSA-arvoja, arvojen suuruus lisää syöpäriskiä. Nykydiagnostiikassa mitataan sekä vapaana olevaa että proteaasi-inhibiittoreihin sitoutunutta PSA-pitoisuutta, joiden suhdetta mittaamalla arvioidaan syövän todennäköisyyttä. (Sturgeon & Ellis 2007)

Koska kohonneissa PSA-arvoissa voi olla taustalla hyvänlaatuisia ja ohimeneviä sairaustiloja, aiheuttaa koholla olevien arvojen kontrollointi potilaalle helposti turhaa huolta. Lisäksi turhat tutkimukset ja toimenpiteet ovat mahdollisia, mikäli potilaan kontrolloidusti koholla olevan PSA:n taustalla onkin hyvänlaatuinen liikakasvu.

1990-luvun alussa käynnistettiin laaja eurooppalainen tutkimus, johon otettiin 162 387 noin 50–74-vuotiasta miestä. Miehet jaettiin seulonta- ja kontrolliryhmiin, ja heitä seurattiin noin yhdeksän vuoden ajan. Tarkoituksena oli selvittää, vähentääkö PSA-seulonta eturauhassyöpäkuolleisuutta. Tuloksena oli eturauhassyöpäkuolleisuuden väheneminen 20 %:lla. Haittapuolena oli yli diagnostiikka, sillä yhden eturauhassyöpäkuoleman välttämiseksi oli hoidettava 48 syöpää. Yli diagnostiikan (diagnoosi miehillä, joilla ei ikinä olisi oireita elinaikanaan eturauhassyövästä) osuus oli jopa 50 % seulontaryhmässä. Hoidot ovat usein radikaaleja, lisäksi hoitokomplikaatiot mahdollisesti alentavat elämänlaatua. Runsaan yli diagnostiikan ja siitä aiheutuvien haittojen, sekä seulonnan kustannus-hyötysuhde ja elämänlaatuvaikutuksien tuntemattomuuden vuoksi ei tehdä PSA-seulontoja koko väestössä. (Schröder et al. 2009; Schröder et al. 2014)

1.3.2 Rakon ja munuaisten sattumalöydökset

Munuaissyövälle ei ole luotettavaa diagnostista kemiallista tutkimusta. Diagnoosi perustuu kaikukuvaustutkimukseen ja siinä tarvittaessa otettuun ohjattuun neulanäytteeseen, ja lisäksi tarvittaessa jatkotutkimuksena tietokonetomografia. (Taari et al. 2013)

Virtsarakon syöpä on hyvin monimuotoinen, diagnostiikkaan käytetään virtsan sedimentti- ja sytologisia tutkimuksia sekä kaikututkimuksia, tähytystutkimuksia ja tietokonetomografiaa. Sensitiivisyys käytetyissä diagnostisissa keinoissa vaihtelee 6-95 % välillä sytologisten tutkimusten osalta riippuen syövän tyypistä. (Joensuu et al. 2013)

1.3.3 Koirien käyttö diagnostiikkaan

Koirien koulutus syöpähaistajiksi on runsaasti aikaa vievää ja vaatii kouluttajaltaan pitkän sitoutumisen ja huomattavan työmäärän. Koulutettu koira on myös ainutlaatuinen ja arvokas, mikä tekee siitä ongelmallisen työvälineen. Koiran kouluttaminen kestää pitkään, ja iän myötä koiralle voi kertyä sairauksia tai pahimmassa tapauksessa koira kuolee yllättäen. Terveyskeskuksissa ja/tai laboratorio-olosuhteissa koiran pitäminen tuottaisi ongelmia allergioiden ja kontaminaatoriskin vuoksi. Lisäksi koira tarvitsee taukonsa ja leponsa. Hyvän tuloksen saamiseksi koiran koulutus kesti Cornun tutkimuksessa 24kk, ja toistettaessa tutkimus hyvää tulosta ei saatu (Cornu et al. 2011). Koiran käyttäminen laajalti syövän diagnostiikassa ei todennäköisesti onnistu käytännössä.

2 MENETELMÄT

2.1 Aineisto

Tutkimusaineisto koostui yhteensä 124 potilaan virtsanäytteestä. Koko potilasjoukon keski-ikä oli 64.7 vuotta. Verrokkiryhmän muodosti 19 potilaan joukko, jolla oli näytteenantohetkellä eturauhasen hyvälaatuinen liikakasvu. Tämän potilasryhmän keski-ikä oli 66.3 vuotta. Eturauhassyöpäpotilaita oli 70 (keski-ikä 62.8). Näytteistä 14 kuului virtsarakkosyöpää sairastaville, joista miehiä oli 11 ja naisia 3 (keski-ikä 70.9). Munuaissyöpäpotilaita oli 21, joista miehiä 12 ja naisia 9 (keski-ikä 65.8). Virtsanäytteet kerättiin TAYSin ja Hatanpään sairaaloiden urologian klinikoista vuosina 2011–2013.

2.2 ChemPro100

Tässä tutkimuksessa elektronisen nenän sensorina käytettiin Environics Oy:n valmistamaa ChemPro100-sensoria. Se on kaasuanalysaattori, jonka toiminta perustuu ioniliikkuvuuspektrometriaan (Ion mobility Spectrometry, IMS). Laite koostuu ionimobilitetispektrometrasta (IMCell) sekä kahdesta puolijohdesensorista. IMCell koostuu lämmitysosasta, ionisoivaa säteilyä tuottavasta lähteestä sekä kahdeksasta elektrodiparista. Ionisaatioon ChemPro100 käyttää 5.9 MBq:n alfasäteilijää amerikummin isotooppia ^{241}Am , joka on esimerkiksi palovarjoittimissa yleisesti käytetty säteilylähde (Säteilyturvakeskus 2013). Laitteen läpi kulkeva kaasu ionisoituu, minkä jälkeen ionivirta kiihdytetään elektrodien muodostamassa heikossa sähkökentässä. Erikokoiset ja -varaukselliset partikkelit käyttäytyvät kiihdyttimessä toisistaan poiketen ja törmäävät detektorin eri osiin aiheuttaen mitattavia sähkövirtoja. Laitteen puolijohdesensori SCCell on virtauskenno, joka sisältää metallioksidisensorin (MOS) ja virtapiirin. MOS on volframitrioksidipinnoitettu kaasusensori, johon törmätessään ionisoituneet partikkelit muuttavat sensorin johtavuutta. Sensori rekisteröi tästä partikkelien virran. Näin laite tunnistaa partikkelit massan, mutta myös muodon, varauksen ja liikenopeuden mukaan, mikä mahdollistaa isomeeristenkin yhdisteiden erottelun. Laitteessa on myös kosteussensori sekä ilmapumppu, jonka ansiosta kaasuvirta

pysyy tasaisena. ChemPro on kevytrakenteinen eli helposti kannettava. Huono puoli on sen herkkyys kosteudelle (Utriainen et al. 2003)

2.3 Näytteiden mittaaminen

Näytteiden analysointi suoritettiin laboratorio-olosuhteissa. Jokaista näytettä pipetoitiin 5 ml petrimaljalle, jonka päälle asetettiin kansi tiivistettynä parafilmikalvolla. Kannen läpi oli asetettu 18G kanyyli, lisäksi kannessa oli kaksi reikää vaihtoilmaa varten. Petrimalja asetettiin 37-celsiusasteiseen vesihauteeseen, joka oli vetokaapissa. Kaasuanalysointiputki kiinnitettiin kanyyliin, jolloin näytteestä haihtuvaa ilmaa kulkeutui kaasuanalysointiputkelle. Mittausta jatkettiin putken kiinnittämisen jälkeen tasan 15 minuuttia ja näytteiden välillä oli 10 minuutin tasaantumistauko. Kaasuanalysointiputki oli kiinnitettynä kannettavaan tietokoneeseen, jonka Windows IUP -ohjelmisto tallensi reaaliajassa kaasuanalysointiputken rekisteröimää dataa, jota käytettiin analysointia varten. Jokaisen mittauksen jälkeen kaasuanalysointiputki kuivattiin ja jokainen näyte mitattiin uudelta, puhtaalta petrimaljalta.

2.4 Data-analyysi

Tietokoneohjelmiston keräämä 16-ulotteinen mittausdata kerättiin matriisiksi Excel-työkirjaan, josta erotettiin jokaisen mittauksen signaalien maksimiarvot. Luokittelun osuvuuden tutkimiseksi käytettiin diskriminanttianalyysiä, jossa datan moniulotteisuus vähennettiin kaksiulotteiseksi sirontakuvioksi. Erottelukyky määriteltiin herkkyytenä ja tarkkuutena sekä luokitteluprosenttiosuutena, eli kuinka suuren osan analyseistä eNose luokitteli oikein.

3 TUTKIMUSHYPOTEESEIT

Tutkimusryhmän aikaisempien töiden perusteella tiedämme, että elektroninen nenä pystyy erottamaan benignin ja malignin eturauhassolukon toisistaan 96.4 – 97.2 %:n osuvuudella (Roine et al. 2012) Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, voidaanko ChemPro100 -kaasuanalysointilaitteella tunnistaa kaikki urologiset syövät ja erottaa ne eturauhasen liikakasvusta. Tutkimushypoteesimme olivat: 1) eturauhassyöpä eroaa hyvänlaatuisesta liikakasvusta, 2) virtsarakkosyöpä eroaa hyvänlaatuisesta liikakasvusta ja 3) munuaissyöpä eroaa hyvänlaatuisesta liikakasvusta. Nämä hypoteesimme perustuvat siihen oletukseen, että syöpä aiheuttaa virtsaan erilaisen hajuprofiilin, ja että erilaisen lähtökudoksen vuoksi munuais-, virtsarakko- ja eturauhassyöville on erilainen hajuprofiili. Analysoimalla syöpäpotilailta virtsanäytteitä voimme todentaa elektronisen nenän löydöksiä.

4 TULOKSET

4.1 Hypoteesi 1

Eroteltaessa eturauhassyöpää hyvänlaatuisesta eturauhasen liikakasvusta saatiin herkkyudeksi 95.7 %, ja tarkkuudeksi 10.5 %. eNose luokitteli oikein kaikista eturauhassyöpähavainnoistaan 77.5 %.

4.2 Hypoteesi 2

Eroteltaessa virtsarakkokarsinoomaa hyvänlaatuisesta eturauhasen liikakasvusta saatiin herkkyudeksi 14.3 %, ja tarkkuudeksi 89.5 %. Virtsarakkokarsinoomahavainnoista eNose luokitteli oikein 57,5 %.

4.3 Hypoteesi 3

Eroteltaessa munuaissyöpää hyvänlaatuisesta eturauhasen liikakasvusta saatiin herkkyudeksi 71.4 %, ja tarkkuudeksi 57.9 %. eNose luokitteli oikein munuaissyöväistä 65.0 %.

5 POHDINTA

Tutkimuksemme tärkeimmäksi löydökseksi voidaan nostaa se, että munuaissyöpäpotilaat näyttävät eroavan hajuprofiililtaan kontrollipotilaista. Sen sijaan eNosen kyky erottaa eturauhassyöpä ja virtsarakkosyöpä kontrollipotilaista jäi tässä analyysissä vaillinaiseksi.

Tässä tutkimuksessa eturauhassyöpäpotilaiden erottaminen kontrollipotilaista onnistui äärimmäisen hyvällä herkkyydellä, mutta hyvin huonolla tarkkuudella. Tulos on ristiriidassa tutkimusprojektin aiemmassa vaiheessa tehdyn analyysin kanssa, jossa tarkkuus oli ristiinvalidoinninkin jälkeen hyvä (Roine et al. 2014). Myös toisessa tuoreessa tutkimuksessa havaittiin, että eturauhassyöpäpotilaat on mahdollista elektronisella nenällä erottaa sekä hyvällä herkkyydellä että tarkkuudella (Asimakopoulos et al. 2014) Samassa tutkimuksessa todettiin myös, että korrelaatio havaittiin vain alkuvirtsaa analysoimalla. Sen sijaan keskisuihkun virtsaa analysoimalla ei korrelaatiota havaittu.

Virtsarakkosyövässä erottelun herkkyys jäi vaatimattomalle tasolle, mutta analyysin tarkkuus oli erittäin hyvä. Tämä syöpätyyppi oli ryhmäkooltaan tutkimuksemme pienin, vain 14 virtsarakkosyöpäpotilasta. Saksalaisen ryhmän pilottitutkimuksen alustavissa tuloksissa elektroninen nenä saavutti 75 %:n sensitiivisyyden ja 86 %:n tarkkuuden, mutta tutkimuksessa aineisto on pieni sekä varsin vinosti jakautunut (Horstmann et al. 2015) Lisäksi virtsarakkosyöpä on hyvin heterogeeninen tauti, vaihdellen erittäin aggressiivisista tyypeistä puhtaasti konservatiivisesti hoidettavissa oleviin. Aineistossamme virtsarakkopotilaita ei ole luokiteltu taudinkuvan mukaan. Onkin mahdollista, että aineistossa oli yliedustettuna lievempi taudinkuva ja että juuri tämän rakkosyöpätyypin havaitsemiseen eNose ei nykyparametreilla kykene. Olisi tärkeää kohdennetummin tutkia, voidaanko elektronista nenää hyödyntää juuri aggressiivisten virtsarakkosyöpätapausten aikaiseen diagnosointiin.

Munuaissyövän osalta analyysissa saavutettiin hyvä herkkyys ja kohtuullinen tarkkuus. Kirjallisuudesta tällaista tulosta ei ole aiemmin esitetty. Tulos antaa viitettä, että tässä syöpätyypissä elektronisesta nenästä voitaisiin kehittää diagnosoityökalu. Otosryhmämme oli toki kooltaan pieni ja naisverrokkien puute hankaloittaa suorien johtopäätösten tekemistä.

5.1 Tutkimuksen rajoitukset

Eturauhassyöpää sairastavia oli 70, kun terveitä verrokkeja vain 19, joten aineistojakaumamme oli tältä osin vinoutunut. Lisäksi aineistossamme 90 % tutkittavista oli miehiä, jolloin munuais- ja virtsarakkosyövän osalta ei voida riittävästi huomioida mahdollista sukupuolen vaikutusta virtsan hajuprofiiliin. Saavuttamamme tarkkuuden heikkoutta verrattuna edellä mainittuihin voi selittää se, että aineistossamme jakauma syöpäpotilaiden ja kontrollien välillä oli hyvin vino; tämän takia myös saavutettu herkkyys oli erityisen korkea. On myös mahdollista, että syöpäpotilasryhmässä hajonta syövän aggressiivisuuden suhteen sekoittaa luokittelun tekemistä kontrolleihin.

Eturauhassyövän osalta saattaa olla vaikutusta myöskin virtsanäytteenottotekniikalla. Eturauhassyöpään liittyvien haihtuvien molekyylien pitoisuus on todennäköisesti suurin eturauhasen vieressä olevassa virtsatilavuudessa, joten analyysiin tulisi käyttää alkusuihkun virtsaa. Kokovirtsanäytettä mitattaessa näiden molekyylien pitoisuus lienee merkittävästi pienempi ja siten elektronisen nenän kyky havaita niitä on heikompi.

5.2 Tulevaisuuden näkymät

Tässä tutkimuksessa saatiin eroteltua munuaissyöpäpotilaat verrokeista virtsan hajuprofiilin mukaan, joskin tulos tulee varmentaa suuremmassa aineistossa, joka käsittää myös naispotilaat. Tällöin olisi mahdollista tutkia myös syövän aggressiivisuuden vaikutusta tuloksiin. Lisäksi tulisi selvittää, korreloiko elektronisen nenän signaali kasvaimen kokoon ja onko olemassa raja-arvo havaittavan kasvaimen koolle. Ryhmämme on kehittämässä eNose-järjestelmää herkemmäksi ja tarkemmaksi hyödyntäen mm. kokonaan uuden sukupolven sensoria ja kehittyntä näytteenottojärjestelmää. Yhdistämällä useampia sensorityyppejä saadaan kerättyä näytteestä suurempi määrä informaatiota. Useamman kaasusensorin järjestelmistä onkin saatu hyviä tuloksia. (Westenbrink et al. 2014; Kateb et al. 2009) Myös kokonaan toisenlaisen sensoriteknologian hyödyntäminen voisi parantaa tuloksia, mm. Mazzonen tutkimusryhmä sai positiivisen tuloksen keuhkosityövän erottelussa käyttäen kolorimetristä sensoriryhmää. (Mazzone et al. 2012)

Munuaissyöpäpotilaiden erottelua hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavista elektronisella nenällä voidaan mahdollisesti tulevaisuudessa hyödyntää munuaissyövän diagnostiikassa. Tämä varhentaisi munuaissyövän toteamista.

Uusien tutkimusten ja kehitystyön myötä voidaan elektronisesta nenästä saada nopea, ei-kajoava ja edullinen vaihtoehto virtsateiden syöpien diagnostiikassa, ehkä jopa seulonnassa.

6 YHTEENVETO

Tässä tutkimuksessa saatiin kohtuullisesti eroteltua munuaissyöpää sairastavat potilaat hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavista analysoimalla potilaiden virtsaa elektronisella nenällä. Tällaista ei ole aiemmin raportoitu tieteellisissä julkaisuissa. Tutkimuksemme heikkouksia ovat pieni aineisto ja naispotilaiden puuttuminen, minkä vuoksi tuloksiin tulee suhtautua varauksella.

Eturauhassyöpää ja virtsarakkosyöpää ei saatu eroteltua elektronisella nenällä eturauhasen hyvälaatuisesta liikakasvusta.

7 Lähdeluettelo

- American Cancer Society, 2008. Global Cancer Facts & Figures. *2Nd Edition*. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf> [Accessed May 14, 2014].
- Asimakopoulos, a D. et al., 2014. Prostate cancer diagnosis through electronic nose in the urine headspace setting: a pilot study. *Prostate cancer and prostatic diseases*, (November 2013), pp.1–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686772>.
- Bernabei, M. et al., 2008. A preliminary study on the possibility to diagnose urinary tract cancers by an electronic nose. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 131(1), pp.1–4. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925400507009872> [Accessed November 20, 2014].
- Boeker, P., 2014. On “Electronic Nose” methodology. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 204, pp.2–17.
- Casalinuovo, I.A. et al., 2006. Application of Electronic Noses for Disease Diagnosis and Food Spoilage Detection. *Sensors*, 6(11), pp.1428–1439. Available at: <http://www.mdpi.com/1424-8220/6/11/1428/htm> [Accessed November 2, 2014].
- Church, J. & Williams, H., 2001. Another sniffer dog for the clinic? *Lancet*, 358, p.930.
- Cornu, J.N. et al., 2011. Olfactory detection of prostate cancer by dogs sniffing urine: A step forward in early diagnosis. *European Urology*, 59(2), pp.197–201.
- D’Amico, A. et al., 2012. A Novel Approach for Prostate Cancer Diagnosis using a Gas Sensor Array. *Procedia Engineering*, 47, pp.1113–1116. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877705812044098> [Accessed November 20, 2014].
- Dragonieri, S. et al., 2009. An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 64(2), pp.166–70. Available

at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500208004194> [Accessed November 5, 2014].

Eble, J.N., Epstein, J.I. & Sesterhenn, I. a, 2004. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs Edited by. , pp.9–14. Available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/bb7-chap1.pdf>.

Ehmann, R. et al., 2012. Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: Revisiting a puzzling phenomenon. *European Respiratory Journal*, 39(3), pp.669–676.

Elliker, K.R. et al., 2014. Key considerations for the experimental training and evaluation of cancer odour detection dogs: lessons learnt from a double-blind, controlled trial of prostate cancer detection. *BMC urology*, 14, p.22. Available at: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3945616&tool=pmcentrez&render_type=abstract [Accessed April 13, 2015].

European Association of Urology, 2015. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). Available at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/05-Non-muscle-Invasive-BC_TaT1_LR1.pdf.

European Association of Urology, 2014. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *Uroweb*. Available at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/10-Renal-Cell-Carcinoma_LR1.pdf.

Gardner, J.W. & Bartlett, P.N., 1994. A brief history of electronic noses. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 18(1-3), pp.210–211. Available at: http://www.researchgate.net/publication/223387237_A_Brief_History_of_Electronic_Noses [Accessed September 22, 2015].

Godley, P.A. & Carpenter, W.R., 2007. Case-control prostate cancer screening studies should not exclude subjects with lower urinary tract symptoms. *Journal of clinical epidemiology*, 60(2), pp.176–80. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435606002472> [Accessed September 8, 2014].

- Horstmann, M. et al., 2015. PD25-03 AN ELECTRONIC NOSE SYSTEM DETECTS BLADDER CANCER IN URINE SPECIMEN: FIRST RESULTS OF A PILOT STUDY. *The Journal of Urology*, 193(4), pp.e560–e561. Available at: <http://www.jurology.com/article/S0022534715019631/fulltext> [Accessed August 28, 2015].
- Iarc., I.A. for R. on C.W.H.O., 2012. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. *Globocan*. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx? [Accessed September 2, 2014].
- Jayson, M. & Sanders, H., 1998. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*, 51(2), pp.203–205.
- Joensuu, H. et al., 2013. *Syöpätaudit* 5. ed., Kustannus Oy Duodecim.
- Kateb, B. et al., 2009. Sniffing out cancer using the JPL electronic nose: a pilot study of a novel approach to detection and differentiation of brain cancer. *NeuroImage*, 47 Suppl 2, pp.T5–9.
- Di Natale, C. et al., 2003. Lung cancer identification by the analysis of breath by means of an array of non-selective gas sensors. *Biosensors and Bioelectronics*, 18(10), pp.1209–1218. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566303000861> [Accessed October 29, 2014].
- Pickel, D. et al., 2004. Evidence for canine olfactory detection of melanoma. *Applied Animal Behaviour Science*, 89, pp.107–116.
- Platz, E.A. et al., 2002. Prevalence of and racial/ethnic variation in lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in U.S. men. *Urology*, 59(6), pp.877–883. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429501016739> [Accessed September 8, 2014].
- Roine, A. et al., 2014. Detection of Prostate Cancer by an Electronic Nose: A Proof of Principle Study. *The Journal of urology*, 192, pp.230–235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582536>.
- Roine, A. et al., 2012. Detection of smell print differences between nonmalignant and malignant prostate cells with an electronic nose. *Future Oncology*, 8(9), pp.1157–1165.

Röck, F., Barsan, N. & Weimar, U., 2008. Electronic Nose: Current Status and Future Trends. *Chem. Rev.*, pp.705–725.

Schröder, F.H. et al., 2014. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet (London, England)*, 384(9959), pp.2027–35. Available at: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4427906&tool=pmcentrez&render_type=abstract [Accessed August 15, 2015].

Schröder, F.H. et al., 2009. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study — NEJM. *NEJM.org*.

Sturgeon, C.M. & Ellis, A.R., 2007. Improving the comparability of immunoassays for prostate-specific antigen (PSA): progress and problems. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 381(1), pp.85–92. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898107000812> [Accessed December 29, 2014].

Suomen Syöpärekisteri, Suomen Syöpärekisteri. *päivitetty 24.04.2014*. Available at: www.syoparekisteri.fi [Accessed May 13, 2014].

Säteilyturvakeskus, 2013. Usein kysytyt kysymykset. Available at: http://www.stuk.fi/ajankohtaista/ukkk/kodin_sateilevat_laitteet/palovaroitin/fi_FI/palovaroitin1.

Taari, K. et al., 2013. *Urologia* 4th ed., Kustannus Oy Duodecim.

Tsui, K.H. et al., 2000. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *The Journal of urology*, 163(2), pp.426–430.

Utriainen, M., Kärpänoja, E. & Paakkanen, H., 2003. Combining miniaturized ion mobility spectrometer and metal oxide gas sensor for the fast detection of toxic chemical vapors. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 93(1-3), pp.17–24.

Westenbrink, E. et al., 2014. Development and application of a new electronic nose instrument for the detection of colorectal cancer. *Biosensors and Bioelectronics*.

- Williams, H. & Pembroke, A., 1989. SNIFFER DOGS IN THE MELANOMA CLINIC? *The Lancet*, 333(8640), p.734. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673689922575> [Accessed August 15, 2015].
- Willis, C.M. et al., 2004. *Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: proof of principle study.*,
- World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research, 2007. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*, Washington DC.
Available at: <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Second-Expert-Report.pdf>.